

«Фармацевтическая Производственная Компания ФармВИЛАР» – ведущий дистрибьютор крупнейших мировых производителей вспомогательных субстанций на фармацевтических рынках России и стран СНГ. Более 15 лет наша компания, поставляя современные фармацевтические ингредиенты и оказывая комплексную технологическую поддержку, обеспечивает бесперебойную работу фармпроизводств и содействует разработке и выпуску готовых лекарственных форм. С целью максимального информирования наших партнеров о последних достижениях в этой области мы продолжаем публикацию материалов в организованной нами более 6-ти лет назад специализированной рубрике журнала. В этом номере вашему вниманию предлагается статья специалиста американской компании Dow Corning, крупнейшего в мире производителя продуктов на основе силиконов.

СИЛИКОНЫ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

СИЛИКОНИЗАЦИЯ КОМПОНЕНТОВ КОНТЕЙНЕРОВ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

■ Андрэ Колас ■ Джейсон Сианг ■ Кати Улман

Корпорация Дау Корнинг, Мидленд, штат Мичиган 48686 США



ВВЕДЕНИЕ

Полидиметилсилоксан (ПДМС), иначе говоря, силиконовая жидкость, – в настоящее время самое распространенное вещество для обработки поверхности компонентов контейнеров парентеральных препаратов. Нанесение ПДМС на внутренние стенки стеклянных флаконов с целью облегчения опорожнения и улучшения однородности препарата за счет уменьшения поверхностной энергии стекла и предотвращения смачивания поверхности контейнера фармацевтическим раствором было впервые запатентовано в 1950 году. «Силиконизация» и/или нанесение тонкой пленки силиконовой жидкости на стеклянные флаконы и резиновые пробки/крышки, вероятно, является одним из самых старых применений силикона в фармацевтической области. Судя по опубликованным данным о силиконизации компонентов контейнеров парентеральных препаратов, тонкие силиконовые покрытия полезны для следующего: чистое и полное опорожнение многодозовых флаконов, смазка для поршней одноразовых шприцев, аппаратная технологичность резиновых крышек и гашение пены или деаэрация растворов порошков (если необходимо). Кроме того, тонкие пленки из силикона разрешены для использования в качестве смазки игл для подкожных инъекций.

Большинство компонентов контейнеров парентеральных препаратов (иглы, шприцы, пробки, флаконы и пр.) требуют некоторой обработки или смазывания поверхности для повышения их технологичности и функциональности. Данная статья осветит процесс силиконизации и используемые для него материалы, а также последующую стерилизацию силиконизированных предметов и удаление силиконовых жидкостей.

СИЛИКОНИЗАЦИЯ

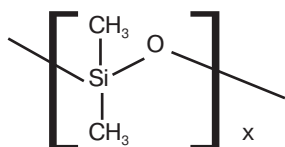
Обработка поверхности силиконовой жидкостью (силиконизация) осуществляется путем нанесения низких концентраций силикона в виде раствора в растворителе или эмульсии (посредством распыления, растирания, погружения) на чистую, сухую поверхность. Затем пленку высушивают на воздухе или «запекают» при повышенной температуре для улучшения адгезии пленки к поверхности. Силикон, используемый для обработки компонентов контейнеров парентеральных препаратов, должен удовлетворять соответствующим критериям контролю качества и не должен оказывать неблагоприятного влияния на безопасность, качество или чистоту лекарственного препарата.

Хотя количественное измерение толщины/концентрации пленки является сложной задачей из-за очень низкой концентрации жидкости, необходимой для смачивания поверхности, некоторые методы анализа, такие как атомная адсорбционная спектроскопия, все же успешно используются. Однако чаще пользователи для определения результативности и эффективности покрытия полагаются на функциональные тесты (определение угла контакта или коэффициента трения). Для некоторых применений, в частности для покрытия игл, было разработано специальное тестовое оборудование. Например, **Melab GmbH** разработала оборудование, которое может быть использовано для определения разных стадий проникновения кончика канюли в процессе прокалывания и прохождения фольги.

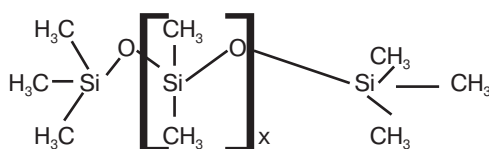
В настоящее время существует три вида силиконовых препаратов, используемых для смазки контейнеров: химически инертная силиконовая жидкость, химически инертная силиконовая эмульсия, модифицируемая силиконовая жидкость.

ХИМИЧЕСКИ ИНЕРТНЫЕ СИЛИКОНОВЫЕ ЖИДКОСТИ

Диметиконовые жидкости (Медицинские жидкости Dow Corning 360 и Жидкости Q-9120) представляют собой прозрачный, бесцветный раствор, выпускаемый с несколькими стандартными значениями вязкости. Химические жидкости представляют собой линейный полимер (полидиметилсилоксан), образованный повторяющимися структурными единицами следующей формулы:



Линейная часть «ограничивается» триметилсилоксановыми группами. Структура диметиконовой жидкости может быть описана как а,w-триметилсилоксиполидиметилсилоксан и выглядит следующим образом:



Вязкость конечного препарата прямо зависит от длины цепочек, т.е. от средней величины «x» в приведенной выше формуле, и регулируется соотношением количества три- и диметилсилоксановых групп в препарате в процессе обра-

ботки/производства. Средний молекулярный вес для любой жидкости может быть определен путем гель-фильтрации. Средний молекулярный вес жидкостей с различной вязкостью представлен ниже (таблица 1)

Вязкость ПДМС, cSt	Средний молекулярный вес, Mn	Me ₃ SiO(Me ₂ SiO) _x SiMe ₃ , x
20	1960	26
100	5800	78
350	9500	128
1000	17300	234
12500	37300	504

Компания Dow Corning впервые выпустила в продажу полидиметилсилоксан в 1945 году. С этого времени процессы и производство расширились и продолжают улучшаться для удовлетворения потребностей рынка. Однако сам основной процесс (химическое превращение) и структура (состав) силиконовых жидкостей осталась неизменной.

Некоторые полидиметилсилоксановые жидкости с блокированными триметилсилоксаном концами цепочек производятся, тестируются, упаковываются и сертифицируются в соответствии со статьями Диметикон NF, Диметикон Ph.Eur. или Силиконовое масло, используемое как Лубрикант Ph.Eur., в зависимости от вязкости жидкости. Эти жидкости обычно называют полидиметилсилоксан (ПДМС) или Диметикон.

Наиболее распространенный метод нанесения полидиметилсилоксановых жидкостей с блокированными триметилсилоксаном концами цепочек включает распыление жидкости; однако, некоторые виды изделий обмакиваются в жидкость, в то время как другие могут быть просто протерты при помощи губки или другого протирочного материала. Независимо от способа нанесения, абсолютно необходимо наносить только то количество жидкости, которое необходимо для достижения желаемого скольжения, так как избыток жидкости может формировать частицы/примеси.

Термообработка удаляет любую влагу с поверхности и позволяет силиконовой жидкости более тесно связываться с поверхностью. Кроме того, при высоких температурах силиконовая жидкость склонна к некоторому окислению и перекрестному сшиванию, что еще больше увеличивает срок ее сохранения на покрываемой поверхности.

Первый монослой силиконовой жидкости, наносимый на поверхность, является самым долговечным из-за физического прилегания к поверхности. Действие высоких температур позволяет маленьким каплям силиконовой жидкости растекаться по субстрату и формировать более равномерно обработанную поверхность. Для термообработки изделия рекомендуется поддерживать температуру ниже 250°C (чтобы минимизировать образование формальдегида) в течение менее 2 часов. Использовались и более высокие температуры, но в течение значительно более короткого времени.

Некоторое увеличение долговечности или снижение подвижности также может быть достигнуто путем использования силиконовой жидкости с более высокой вязкостью. Жидкости с более высокой вязкостью менее текучи и, слабее проявляют тенденцию к формированию частиц.

При температуре ниже 150°C полидиметилсилоксановые жидкости с блокированными триметилсилоксаном концами цепочек обычно химически инертны и не подвергаются расщеплению; однако, более высокие температуры или присутствие некоторых металлов могут повлиять на химическую активность и разрушение. Кроме того, полидиметилсилоксановые жидкости имеют низкое поверхностное натяжение, гидрофобны и служат хорошей смазкой для стекла, резины и пластика. Очень тонкая пленка ПДМС наносится на внутреннюю поверхность стеклянных и пластиковых шприцев для обеспечения плавного хода поршня, а также для образования гидрофобной поверхности, чтобы свести к минимуму ее смачивание лекарственным веществом. Аналогично, жидкость может быть нанесена на иглы шприцев для подкожных инъекций для более легкого прохождения иглы через кожу. Токсикологические исследования показали низкую токсичность данного материала.

ХИМИЧЕСКИ ИНЕРТНАЯ СИЛИКОНОВАЯ ЭМУЛЬСИЯ

Смешиваемая с водой, химически инертная эмульсия жидкости ПДМС, содержащая не-ионные эмульгаторы и примерно 35% диметилового жидкости NF, использовалась для различных применений, при которых необходимо ввести смазывающую силиконовую жидкость в смешиваемую с водой систему. При комнатной температуре эмульсия Диметикона NF в норме представляет собой визуально прозрачную, белую жидкость с низкой вязкостью, которая полностью смешивается с водой; однако при хранении жидкость может расслоиться/разделиться; поэтому перед применением веществ необходимо тщательно взбалтывать контейнер.

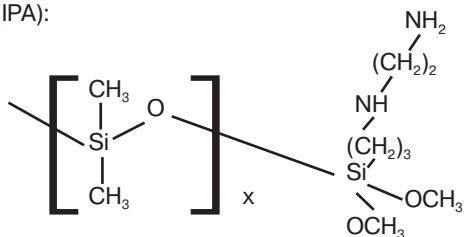
Наиболее широко применяемый метод нанесения силиконовой эмульсии – это распыление разбавленного раствора эмульсии. Некоторые типы изделий можно погрузить в раствор эмульсии, в то время когда другие можно обтереть с помощью губки или другого подходящего протирающего материала

Независимо от выбранного метода, очень важно определить, сколько жидкости из эмульсии будет нанесено на изделие, поскольку избыточная жидкость (превышающая количество, необходимое для смазывания), может отделиться от поверхности изделия и формировать примесь в растворе, например, в лекарственном препарате, поставляемом в силиконизированных шприцах.

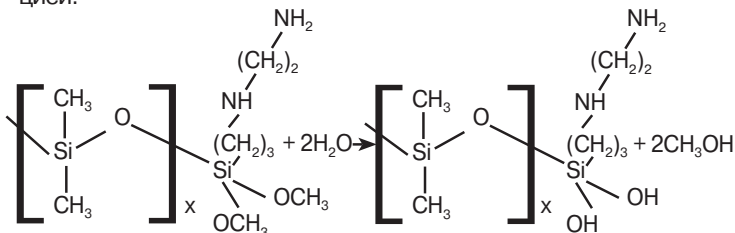
Как и в случае химически инертных силиконовых жидкостей, пленки, образованные силиконовыми эмульсиями, можно сделать более долговечными путем термообработки изделия после нанесения эмульсии.

МОДИФИЦИРУЕМЫЕ СИЛИКОНОВЫЕ ДИСПЕРСИИ

Для силиконизации компонентов контейнеров парентеральных препаратов также показана эффективность силиконового полимера с функциональными аминогруппами, диспергированного в 50% смеси растворителей, состоящей из 85% алифатического углеводородного растворителя и 15% изопропилового спирта (IPA):



Полимер с функциональными аминогруппами содержит на концах цепи полимера небольшое количество реакционно-способных групп, которые могут связываться или перекрестно сшиваться с обрабатываемой поверхностью. Процесс связывания требует наличия влаги для достижения оптимальных свойств. Процесс связывания химически описывается следующей реакцией:



В присутствии влаги, метоксигруппы (-OCH₃) гидролизуются с образованием гидроксильных групп (-OH). Последние исключительно активны и вступают в реакцию с другими функциональными группами, присутствующими на субстрате, или с другими гидроксильными группами силиконового полимера (с образованием более высокомолекулярного полимера). Реакция конденсации катализируется аминогруппами силиконового полимера. Таким образом, силиконовый полимер можно закрепить/сшить на большинстве реакционно-способных поверхностей путем внутримолекулярной конденсации, и в процессе этого аминогруппы не удаляются, а, скорее, перекрестно сшиваются в полимерную сетку.

Эта дисперсия обеспечивает следующее:

- Покрытие, формируемое при комнатной температуре
- Химическая функциональность, которая притягивает покрытие к полярным поверхностям (металлов и некоторых пластмасс)
- Более прочное покрытие, чем при использовании жидкости полидиметилсилоксана
- Покрытие, которое широко принято для смазывания игл для подкожных инъекций

СТЕРИЛИЗАЦИЯ

Стабильность силиконов и их низкая реакционная способность позволяют стерилизовать их паром в автоклаве, сухим теплом, окисью этилена и малыми дозами радиации.

Этиленоксид (100%) эффективен для стерилизации одно-разовых шприцев и игл для подкожных инъекций. Если используется этиленоксид, то перед использованием изделия нужно провести его правильную дегазацию.

Также показана приемлемость методов стерилизации в паровом автоклаве и сухим теплом.

Установлено, что радиационная стерилизация в дозах до 2,5 Мрад в течение соответствующего времени в целом не влияет на жидкость, однако в случае радиационной стерилизации рекомендуется проверить качество смазки до и после стерилизации. Хотя последствия радиационной стерилизации известны не до конца, хорошо известно, что при высоких уровнях (>2,5 Мрад) радиация вызывает тенденцию к перекрестной сшивке ПДМС, что может привести к отверждению покрытия и, таким образом, нарушению его смазывающей способности.

ЧИСТКА

Для удаления жидкостей ПДМС с поверхности, которая была случайно обработана, наиболее эффективными чистящими средствами являются алифатические и ароматические растворители, однако эти материалы нельзя применять в условиях чистых помещений, так как они горючи.

Если для очистки и использования в условиях чистых помещений желательно использовать моющее средство на водной основе, то для этой цели могут быть полезны и эффективны моющие средства для "чистки на месте" (например, на основе гидроксида калия или фосфорной кислоты). Эти моющие средства в настоящее время широко используются на фармацевтических заводах для очистки оборудования от ПДМС.

ВЫВОДЫ

Наиболее часто смазываемыми компонентами, используемыми в фармацевтическом производстве, являются резиновые детали, такие как пробки флаконов, поршни шприцев, колпачки наконечников и защитные чехлы игл. Смазка часто достигается путем прямого нанесения жидкости ПДМС на изделия с помощью калиброванных опрыскивателей или распылителей. Эти компоненты могут также смазываться с помощью эмульсий и дисперсий. Это часто достигается путем споласкивания и/или прямого погружения деталей.

Жидкости ПДМС часто наносят на внутренние поверхности шприцев, стеклянных флаконов и других стеклянных изделий путем споласкивания эмульсией или дисперсией. Для увеличения долговечности покрытия, после нанесения его можно «припечь» к стеклянным деталям с помощью сухого тепла.

Поскольку силиконизация резиновых деталей является потенциальным источником загрязнения парентеральных препаратов, силикон, используемый для смазки/обработки компонентов контейнеров парентеральных препаратов, должен отвечать соответствующим критериям контроля качества и не оказывать негативного влияния на безопасность, качество и чистоту лекарственного препарата.



Фармацевтическая Производственная Компания

ФАРМВИЛАР

ЗАО «ФПК ФармВИЛАР». 117216, Москва, ул.Грина, 7 (ВИЛАР)
Тел./факс: (495) 712-10-81; 712-05-81; 712-10-72; 388-57-18